Lane Medical Library

Über einige Wirkungen

des

Phenylthiobiazolinsulfhydrat.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

vorgelegt von

Otto Ihl

aus Bad Kissingen.

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Dezember 1897.

Erlangen

Kgl. bayer. Hofbuchdruckerei von August Vollrath.

Gedruckt mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät zu Erlangen.

Referent: Herr Professor Dr. Penzoldt.

Dekan: Herr Professor Dr. Frommel.

Meinem lieben Vater

in

dankbarer Gesinnung

gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153716_0169

Über einige Wirkungen des Phenylthiobiazolinsulfhydrat.

Phenylthiobiazolinsulfhydrat — dargestellt von Professor Dr. M. Busch — wurde mir von Herrn Professor Dr. F. Penzoldt behufs einer pharmakologischen Untersuchung gütigst überlassen.

Es erwuchs mir daher zunächst die Pflicht zu prüfen, welche Erscheinungen und Wirkungen die Substanz bei innerlichem und äusserlichem Gebrauch, sowohl auf den tierischen als auch menschlichen Organismus hervorruft, welche Mengen einerseits ohne besondere Störungen im Allgemeinbefinden genommen werden können, welche Mengen anderseits pathologische Zustände oder vielleicht gar den Tod herbeizuführen imstande sind.

Ausserdem lag es auch nahe Versuche anzustellen, zu denen man in Berücksichtigung der chemischen Eigenschaften und Zusammensetzung der Substanz notwendigerweise veranlasst werden musste.

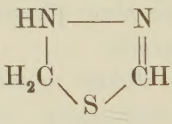
Die Resultate aus all' diesem sollten den Beweis erbringen, ob Phenylthiobiazolinsulfhydrat Eigenschaften besitzt, die es befähigen, irgend welche therapeutische Rolle in der Medizin einzunehmen.

Bevor ich nun an die Beschreibung der angestellten Untersuchungen und ihrer Ergebnisse gehen werde, dürfte es von Interesse sein etwas Genaueres über die Darstellung der Substanz sowie ihrer chemischen Zusammensetzung und Eigenschaften zu erfahren.

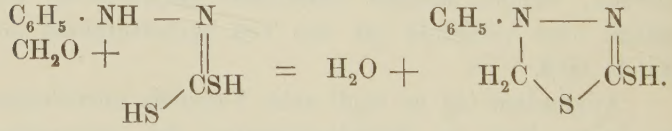
Ich benütze hiezu die Aufzeichnungen von Professor Dr. M. Busch (s. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft zu Berlin, Seite 2638, Bd. 28c).

Das Phenylthiobiazolinsulfhydrat, das sich in seiner chemischen Bindung durch die Formel

veranschaulichen lässt, ist ein Derivat eines hetarocyklischen Systems, des hypothetischen Thiobiazolins:



Phenylthiobiazolinsulfhydrat bildet sich ausserordentlich leicht bei der Einwirkung von Formaldehyd auf die Phenyldithiocarbazinsäure und zwar vollzieht sich der Prozess nach folgender Gleichung:



Zur Darstellung dieser Verbindung löst man phenylsulfocarbazinsaures Kalium in kaltem Wasser, versetzt die Lösung mit einem Überschuss von Formaldehyd (in 40 % wässriger Lösung) und erwärmt nun langsam auf 40 — 50°. Nach dem Erkalten filtriert man von geringen Ausscheidungen ab und fällt das Reaktionsprodukt durch

Zusatz von Salz- oder Essigsäure; aus der dabei entstehenden weissen Milch wird durch kräftiges Schütteln ein gelbliches Harz abgeschieden, welches nach einiger Zeit erstarrt. Zur Reinigung wird das neue Produkt am besten aus Benzol umkrystallisiert; aus der heiss konzentrierten Lösung setzen sich beim Erkalten grosse Krystalldrusen ab, die sich aus weissen, derben Blättchen zusammensetzen. Aus Chloroform erhält man wasserhelle, schön ausgebildete, quadratische Tafeln. Die Krystalle färben sich bei längerem Liegen an der Luft gelb.

Als Merkaptan besitzt das Phenylthiobiazolinsulfhydrat sauere Eigenschaften und zwar bildet es mit Alkalien in Wasser leicht lösliche Salze; die Salzbildung erfolgt auch in Gegenwart von Alkalicarbonat; die Verbindung ist gegen Säuren beständig, dagegen erfolgt durch Alkali — leicht namentlich beim Erwärmen — eine Spaltung in die Komponenten Formaldehyd und Phenyldithiocarbazinsäure.

Das Sulfhydrat — es oxydiert sich leicht, teilweise bereits durch den Sauerstoff der Luft, zu Phenylthiobiazolindisulfid und kann daher auch als reduzierendes Agens wirken — löst sich leicht in Alkohol, Benzol, Chloroform, schwerer in Äther; von Wasser und Ligroïn wird es nur in äusserst geringen Spuren aufgenommen.

1 Gramm Phenylthiobiazolinsulfhydrat erfordert zur Salzbildung 0,2 gr Ätznatron, also 2 gr einer 10 %igen Natronlauge oder 3 gr einer 10 %igen Kalilauge.

I. Froschversuche.

1. Versuch.

12 h 2′. Einem mittelgrossem Frosche wurde mittels einer Pravaz'schen Spritze circa 0,02 gr der Substanz gelöst in etwa 1,5 ccm einer 10 %igen Kalilauge in den Rückenlymphsack injiciert.

12 h 11′. Auftreten von klonischen Krämpfen in den Augenmuskeln; springt ungeschickt.

12 h 15′. Atmung verlangsamt.

12 h 17′. Klonsiche Zuckungen am ganzen Körper.

12 h 20′. Starke, andauernde Zuckungen.

12 h 22′. Lähmungserscheinungen, die aber nicht lange andauern; denn hie und da werden noch einige ungeschickte Sprünge versucht.

12 h 27′. Bedeutende Krämpfe; Extremitäten werden nach den Krämpfen nicht mehr angezogen, sondern verbleiben in halbgestreckter Lage.

12 h 30′. Flankenatmung hört auf, Lähmungserscheinungen dauern an.

12 h 32′. Vereinzelte Zuckungen am ganzen Körper.

12 h 38′. Schwache, spärliche, kaum bemerkbare Schlundatmung; das Tier bleibt in beliebige Stellung gebracht liegen.

12 h 40′. Auf Druck und Nadelstich schwache Reaktion.

12 h 40′. Tod. Herzstillstand in Systole.

Von der Injektionsstelle im Rückenlymphsacke aus beginnend hatte sich die Substanz nach abwärts verbreitet und die Haut über Hüfte und Oberschenkel gelb imprägniert.

Zur Kontrolle obigen Versuches wurden neuerdings einem anderen Frosche 1,5 ccm Kalilauge in den Rücken-

lymphsack injiciert, um zu beobachten, ob die beim 1. Versuche gefundenen pathologischen Erscheinungen in Wirklichkeit auf eine Wirkung der Substanz zurückzuführen oder ob nicht dieselben nur durch die Kalilauge verursacht wurden, weil ein nur geringer Teil von der pulverisierten Substanz sich gelöst zu haben schien, während der Rest in der Flüssigkeit suspendiert blieb, so dass also eine rein neutrale Lösung wahrscheinlich nicht benutzt worden war.

Und in der That bei dem Kontrollversuche zeigte sich nun, dass dieses Tier ebenfalls unter ähnlichen, wie beim I. Versuch aufgezeichneten Bildern, Lähmungen, klonische Krämpfe, Zuckungen etc. — zu Grunde ging. Hiemit war die oben ausgesprochene Befürchtung, dass die beim I. Versuche gewonnenen Resultate als wirkliche Folgeerscheinungen der Substanz allein fraglich sind, ziemlich klar bewiesen.

In Beherzigung dieser Thatsache fanden bei den sich anschliessenden Versuchen Lösungen von der Substanz in Kalilauge keine Verwendung mehr, sondern ich gebrauchte nun Emulsionen, bereitet aus Paraffin. liquid. und aus der Substanz, die hiezu möglichst fein pulverisiert wurde um eine schnellere und vollständigere Resorption zu erzielen. Dieser Schritt war, um Gewissheit zu haben, dass die bei den Versuchen gefundenen Resultate ursächlich durch die Substanz bedingt sind, notwendig; denn die fürderhin durch die Injektionen hervorgerufenen pathologischen Erscheinungen sind nun thatsächlich als reine Wirkungen der Substanz anzusehen, da Paraffin ein indifferenter Körper ist.

Die mit diesem Verfahren angestellten Untersuchungen ergaben nachstehenden Befund.

II. Versuch.

Mittelgrosser Frosch erhält zwei Teilstriche der Pravaz'schen Spritze von einer Emulsion 0,5 gr Substanz:

10,0 gr Paraff. liq., also 0,01 gr der Substanz in den Rückenlymphsack injiciert.

Zeit der Injektion 12 h 27'.

12 h 50'. Keine Störungen bemerkbar.

1 h 20'. Status idem.

6 h 15'. Flankenatmung aufgehoben. Schlundatmung verlangsamt, Reflexe noch vorhanden, ebenso vollständige Motilität.

Während der Nacht ist der Tod eingetreten. Die Extremitäten waren weit abgestreckt.

III. Versuch.

Grosser, kräftiger Frosch erhält von der Emulsion 5 Teilstriche einer Pravaz'schen Spritze, also 0,025 gr der Substanz injiciert.

Zeit der Injektion 12 h 10'.

1 h 8'. Das Tier sitzt in aufrechter Stellung. Reflexe stellen sich auf Nadelstiche und Druck langsam ein.

1 h 25'. Springt lebhaft unter der Glasglocke herum, zeigt grosse Erregtheit.

6 h 15'. Atmung sehr spärlich, auf Stich und Druck reagiert das Tier sehr träge.

Tags darauf 12 h 10'. Störungen in Motilität und Sensibilität sind nicht zu konstatieren.

6 h 5'. Status idem.

Am andern Tage 9 h 15'. Springt gut und macht hie und da Fluchtversuche. Bewegungen zeigen nichts Anormales.

Der Frosch hatte sich von den aufgetretenen kleinen Störungen vollständig erholt und bekam deshalb neuerdings 0,025 gr des Substanzes injiciert. Gleichzeitig wurde einem anderen, nicht so kräftigen Tiere C, dieselbe Quantität zur Kontrolle injiciert.

Beobachtungen über Frosch C.

Zeit der Injektion 9 h 45'.

10 h 15'. Springt munter und zeigt keine Störungen.

6 h 15'. Sitzt apathisch unter der Glocke, Reaktion auf Druck und Stich tritt sehr langsam ein. Schlundatmung spärlich, Flankenatmung überhaupt aufgehoben.

6 h 30'. Rückenlage wird ertragen, auf Reize wird nicht mehr reagiert, hintere Extremität bleibt in der derselben gegebenen Lage liegen, vordere Extremität noch nicht gelähmt.

6 h 40'. Schlundatmung sehr langsam.

6 h 45'. Vollständige Paräse der vorderen Extremität. Heftige Krampfanfälle, die sich über den ganzen Körper erstrecken.

6 h 55'. Heftige Schüttelfrostähnliche Anfälle.

7 h 10'. Tod.

Obwohl Frosch B zum zweitenmale die Dosis 0,025 gr injiciert bekommen hatte, infolge der bei Frosch C innerhalb $9^1/_2$ Stunden der Tod eingetreten war, konnten zur Zeit des Todes von Tier C in seinem Befinden noch keine Störungen bemerkt werden. Flankenatmung war zwar nicht mehr vorhanden, doch sonst stellte sich auf Reize noch deutliche und schnelle Reaktion ein.

Am andern Tage früh 8 h 5'. Tier nicht mehr so munter wie früher, doch Störungen in Motilität und Sensibilität wurden nicht konstatiert. Erst am nächsten Tage ging das Tier während der Nacht zu Grunde. Die Extremitäten waren weit abgestreckt.

Bei beiden Fröschen war die Haut und Rückenmuskulatur von der Substanz stark gelb imprägniert.

IV. Versuch.

Mittelgrosser Frosch erhält von der Emulsion den Inhalt einer ganzen Pravaz'schen Spritze, also 0,05 gr der Substanz injiciert.

Ein kleiner Teil der Injektion ist leider durch die Stichwunde wiederum ausgeflossen; denn der Raum unter der Haut ist für eine Verteilung der Flüssigkeit zu klein.

Zeit der Injektion 12 h 25'.

12 h 58' treten vereinzelte klonische Zuckungen am ganzen Körper auf. Flankenatmung sistiert, typische aufrechte Froschstellung aufgegeben.

1 h 5'. Kurze andauernde Krämpfe. Schlundatmung sehr schwach und spärlich. Nach den klonischen Zuckungen werden die Extremitäten nur noch langsam und ziemlich ungeschickt angezogen; grobe mechanische Reize scheinen nicht mehr empfunden zu werden.

1 h 10'. Starke Schüttelanfälle. Schlundatmung nicht mehr sichtbar, nur nach einem Anfalle wird einigemale kurz Atem geholt.

1 h 20'. Rückenlage wird vertragen, Extremitäten bleiben in jede beliebige Lage gebracht liegen.

1 h 25'. Tod.

Aus den vorangehenden Versuchen erhellt nun, dass Phenylthiobiazolinsulfhydrat in den Dosen von 0,01 gr, 0,025 gr, 0,05 gr je nach dem Verhältnis der gegebenen Menge in kurzer Zeit auf den Frosch tötlich wirkt. Der Tod stellte sich immer unter den gleichen Erscheinungen ein. Zuerst traten Krampfanfälle mit starken klonischen Zuckungen auf, denen Lähmungserscheinungen mit Verlangsamung der Atmung und zuletzt der Tod folgte. Es scheint also aus dem Bevorstehenden geschlossen werden zu dürfen, dass der tötliche Ausgang durch cerebrale Störungen verursacht wird, die ätiologisch mit den Wirkungen der Substanz in Zusammenhang gebracht werden müssen.

Nun ist noch die Aufgabe zu erfüllen, die Wirkungen der Substanz auch an Warmblütern zu beobachten, um ebenfalls hier die Dosen festzustellen, die ohne besondere Schädigung des Organismus ertragen werden, als auch diejenigen, die den Tod zur Folge haben und ob derselbe unter ähnlichen Erscheinungen wie bei den Kaltblütern eintritt.

Zu diesem Zwecke wurden Injektionsversuche am Kaninchen angestellt und zwar wurden dieselben jedesmal in die Rückenhaut gemacht. Ich benützte hiezu aus den schon früher angeführten Gründen Emulsionen in der Zusammensetzung von 0,5 gr Substanz: 10,0 gr Paraffin. liquid.

II. Versuche an Warmblütern.

Zunächst wurde einem schwarzen Kaninchen von 1,076 kg Körpergewicht vier Pravaz'sche Spritzen der 5 %igen Emulsion im ganzen 0,2 gr der Substanz injiciert.

Zeit der Injektion 6 h 40' Abends.

7 h 20'. Bei Herausnahme aus dem Käfig läuft das Tier im Zimmer umher und zeigt nichts Anormales.

7 h 45'. Es macht ein Männchen, putzt sich mit den Vorderpfötchen und frisst von dem Hafer, den es im Käfig hat.

8 h 5'. Befinden ungestört.

Am anderen Tage morgens 9 h 10. Tier munter, hat ziemlich reichlich Nahrung während der Nacht zu sich genommen. Bei Herausnahme aus dem Käfig sind keine pathologischen Störungen in Motilität und Sensibilität bemerkbar. Pupillen normal weit, ebenso Blutgefässe an den Löffeln. Faeces reichlich, aber normal. Urin: kein Eiweiss, kein Zucker.

11 h. Status idem.

Abends 6 h 40' wurden dem Kaninchen nochmals eine Injektion in den Rücken gemacht und zwar 0,5 gr Substanz: 5,0 gr Paraff. lipid.

Status zur Zeit der Injektion. Pupillen normal weit, Blutgefässe der Löffeln etwas erweitert, Atmung ein klein wenig beschleunigt.

8 h. Status idem.

Am Morgen des anderen Tages 10 h 50'. Befinden normal, Nahrungsaufnahme reichlich. Faeces und Urin von richtiger Beschaffenheit.

6 h 10'. Befinden ungestört.

In der Umgebung der Injektionsstellen ist die Haut des Rückens ziemlich stark geschwollen und in der Grösse von einem Fünfmarkstück gelblich verfärbt. Die Geschwulst ist mässig resistent und lässt sich gegen die Unterlage nicht verschieben.

Tags darauf: Keine Veränderung im Befinden des Tieres eingetreten. Die Geschwulst am Rücken lässt weder eine Ab- noch Zunahme erkennen. Die gelbliche Verfärbung der Haut liess darauf schliessen, dass von dem Unterhautzellgewebe nur sehr geringe Mengen der Substanz resorbiert worden waren und somit der Ausfall von pathognomonischen Erscheinungen erklärlich. In Anbetracht dieses Umstandes sah ich von weiteren Injektionsversuchen ab. Nunmehr gab ich die Substanz innerlich, indem ich dieselbe durch die Sonde in den Magen der Tiere brachte, um so durch eine schnellere und vollständigere Resorption genauere Beobachtungen anstellen zu können. Da sich bis Abends in dem Wohlbefinden des Kaninchens — das bis jetzt zwei Injektionen und zwar das erstemal 0,2 gr und das zweitemal 0,5 gr im Ganzen also 0,7 gr Substanz bekommen hatte — keine Störungen zeigten, wurden demselben Tiere nun eine Emulsion von 0,5 Substanz : 5,0 Mucillego Gum. Arab. per Sonde in den Magen gebracht.

Zeit der Einführung: Abends 6 h 40′.

8 h. Status normal.

Am anderen Morgen 10 h 30′. Krankhafte Erscheinungen in dem Befinden des Tieres nicht bemerkbar. Von Seite des Darmtraktus und der Blase liegen keine Störungen vor. Nahrungsaufnahme war gut, ebenso Faeces von normaler Menge und Beschaffenheit. Harn enthält weder Eiweiss noch Zucker. Motilitäts- und Sensibilitätsstörungen sind nicht zu konstatieren. Die Geschwulst rechts von der Lendenwirbelsäule hat an Grösse und Härte zugenommen, ebenso ist die Verfärbung eine intensivere als auch ausgebreitetere geworden. Während in den ersten Tagen die Haut nur leicht gelb verfärbt war, hat sich nunmehr die Farbe mehr dem Orange genähert.

Abends 6 h 15′. Status idem, ebenso am anderen Morgen.

Abends 6 h 20′. Da das Tier keine krankhaften Symptome erkennen lässt, erhält es wiederum 1 gr der Substanz: 10,0 gr mucilago Gum. Arabic. per Sonde.

8 h′. Atmung, Herzthätigkeit normal, gleichfalls Motilität und Sensibilität.

Bemerkenswert erscheint, dass die Blutgefässe des linken Löffels viel schwächer gefüllt sind als die rechts und sich infolge dessen auch merklich kühler anfühlen.

Tags darauf: Status idem; Pupillen weiter wie gewöhnlich. Geschwulst am Rücken unverändert. Harn und Stuhl normal.

Auch im Verlauf der folgenden Tage konnten im Zustande des Tieres keine pathologischen Erscheinungen beobachtet werden. Erwähnt muss nur werden, dass die Geschwulst am Rücken, welche durch die Injektionen verursacht worden war, allmählich zurückging. Die Haut über derselben ward derb und trocken; später wurde dieselbe in dem ganzen Bereiche der

Geschwulst gangränos und nach und nach abgestossen, sodass ein Fünfmarkstück grosser Defekt entstand, der bis auf die Fasien der Muskeln sich erstreckte; doch überzog er sich mit Granulationsgewebe und bereitete dem Tier keine weiteren Beschwerden.

Diese Thatsache — dass die Wunde ohne jede Eiterung heilte — ist auffallend, weil gerade die kleinsten Verletzungen bei den Kaninchen in Eiterung überzugehen pflegen; es scheint also, dass die Substanz, die hier abgelagert war, eine bakterienfeindliche Wirkung geltend gemacht hat, die eben eine Infektion und somit eine Eiterung verhinderte.

Das Tier fand bei weiteren Versuchen keine Verwendnng mehr; denn im Verlauf der Beobachtungen zeigte sich, dass der Gesundheitszustand durch die verschiedenen Experimente doch eine Erschütterung erlitten hatte. Es wurde nämlich später im Harn Eiweiss gefunden. Die Nahrungsaufnahme und -abgabe war zwar noch normal, allein bei einem Vergleich seines Körpergewichts zu dem früheren zeigte es sich, dass eine Abnahme von 232 gr zu verzeichnen war. Das Tier wurde deshalb getötet und die Sektion ergab nachstehenden Befund:

An den Injektionsstellen am Rücken eine trockne Hautgangrän, die bis auf die Fascien der Muskel vordrang. Im Unterhautzellgewebe finden sich im Bereiche der Wunde Sugillationen, die sich bis zu den Schenkeln ausbreiten. Eiterungen sind nicht bemerkbar. Lungen überall lufthaltig, rechte blutreicher als linke. Linke Pleura: Einige erbsengrosse Petechien. Herz stark dilatiert. Endocard glatt und glänzend, Peritoneum ebenso. Schleimhaut des Magens am Fundus gerötet, von braunroter Farbe, am Pylorus sehr anämisch und blass. Keine Haemorrhagien und keine Pigmentationen. Darmserosa und Darmschleimhaut normal. Nieren im Mark sehr blutarm, Rinde hyperämisch, machen aber

doch nicht den Eindruck von etwas Pathologischem. Leber normal, ebenso Blase.

Beim letzten Versuche ereignete es sich, dass ein Teil der Substanz trotz eingeführter Sonde wegen Überfüllung des Magens vom Kaninchen nicht in denselben gelangte, sondern in der Sonde stecken blieb und beim Herausziehen ausfloss. Um derartige Ungenauigkeiten in Zukunft zu vermeiden, entzog ich den Tieren einige Stunden, bevor ich denselben eine Dosis von der Substanz eingab, die Nahrung, weil ich dann in den leeren Magen die gesamte Lösung vollständig einschütten konnte.

Da also 0,5 gr von Phenylthiobiazolinsulfhydrat der Organismus des Tieres ohne jedwede Schädigung vertragen hatte, gab ich neuerdings einem hellgrauen Kaninchen von 2525 gr Körpergewicht per Sonde 1,0 gr der Substanz: 5,0 gr Mucilago Gum. Arabici ein.

Zeit der Einführung der Sonde 3 h 10′ Nachmittags.

1. Tag. 5 h 30′. Bis jetzt haben sich noch keine Störungen eingestellt. Motilität und Sensibilität normal. Auffallend ist wiederum die schwache Injektion der Blutgefässe der Löffeln, die sich auch erheblich kühler anfühlen als normal; Pupillen stark erweitert.

2. Tag. 9 h 20′. Morgens. Das Tier, das vor dem Versuche, hatte hungern müssen, hat während der Nacht alle Nahrung, die es in seinem Käfig hatte, aufgefressen. Pathologische Erscheinungen sind nicht zu konstatieren. Faeces und Harn von normaler Menge und Beschaffenheit.

12 h 5′. Status idem.

6 h 10′. Bei Herausnahme aus dem Käfig bewegt sich das Tier richtig im Zimmer und flüchtet, sobald man es mit einem Stocke berührt.

2. und 3. Tag. Status idem.

Da sich auch im weiteren Verlauf der Beobachtungen absolut keine krankhaften Symptome offenbarten, wurde demselben Kaninchen nun 2,0 gr der Substanz: 10,0 gr Mucilago Gum. Arabici eingegeben.

Zeit der Einführung 12 h 5'.

1. Tag. 5 h. Befinden des Tieres durch Nichts getrübt; auf Nadelstiche tritt prompt die Reaktion ein; wiederum fiel die schwache Injektion der Blutgefässe der Löffeln sowie die Erweiterung der Pupillen auf.

2. Tag. 10 h 10' Morgens. Keine Lähmungserscheinungen, weder Störungen in Nahrungsaufnahme und -abgabe zu verzeichnen. Faeces und Harn: Normaler Befund.

3. Tag. 9 h 20' Morgens. Status idem.

Als Resultat aus diesen Versuchsreihen wurde gefunden, dass Phenylthiobiazolinsulfhydrat subcutan in Dosen von 0,5 die Kaninchen ausser einer trocknen Hautgangrän keine besonderen Beschwerden verursachte, ebenso wurde per os bis zu 2 Gramm ohne jede Störung vertragen.

III. Versuche am gesunden Menschen.

1. Versuch.

Zwei Stunden nach der Mahlzeit nahm ich 0,25 gr der Substanz in Oblate; im Urin kein Eiweiss. Subjektives Befinden normal.

2. Versuch.

Wiederum zwei Stunden nach der Mahlzeit nahm ich 0,5 gr der Substanz in Oblate; wiederholtes Aufstossen, das durch die Substanz bedingt war. Wohlbefinden aber nicht gestört.

3. Versuch.

Zwei Stunden nach der Mahlzeit nahm ich 1 gr der Substanz in Oblate. Häufiges Aufstossen, das mit brennendem Gefühle in der Speiseröhre verbunden ist, leichte Salivation. Eine Einwirkung auf die Herzfrequenz und die Temperatur konnte nicht konstatiert werden. Urin eiweissfrei. Subjektives Befinden ungestört.

4. Versuch.

Zwei Stunden nach der Mahlzeit nahm ich 1,5 gr der Substanz in Oblate; die Erscheinungen sind dieselben wie beim vorhergehendem Versuche.

5. Versuch.

Ich nahm wieder nach der Mahlzeit 2,0 gr der Substanz in Oblate; diesmal hält das Aufstossen, verbunden mit dem brennenden Gefühle länger an; ausserdem gesellt sich eine leichte Übelkeit hinzu, die jedoch nur von kurzer Dauer ist. Subjektives Befinden sonst nicht gestört; im Urin kein Eiweiss.

Aus den angestellten Beobachtungen geht demnach hervor, dass Phenylthiobiazolinsulfhydrat in Gaben von 2 gr bei dem menschlichen Organismus weder subjektive noch objektive Beschwerden verursacht.

Auf Anregung des Herrn Prof. Dr. Penzoldt machte ich nun Untersuchungen, die zeigen sollten, ob Phenylthiobiazolinsulfhydrat geeignetschaftet ist auf die Absonderung von Magensekret einen hemmenden oder beschleunigenden Einfluss auszuüben und somit die Dauer der normalen Magenverdauung von Amylaceen- und Fleischkost zu verlängern oder zu verkürzen vermag. (Vergl. Orexin, ein echtes Stomachicum von Prof. Dr. F. Penzoldt in Erlangen. Therapeut. Monatshefte 1890.)

Der Kontrolle halber musste ich natürlich zunächst die Zeit bestimmen, in welche mein Magen ein Probe-

frühstück (= 250 gr Thee und ungefähr 50 gr Weissbrot) resp. eine Probemahlzeit (= 250 gr gebratenen Beefsteaks) verdaut hat. Zu diesem Zwecke machte ich eine Stunde nach der Nahrungsaufnahme, nachdem die Magensonde eingeführt war, die erste Expression und setzte dieselben in viertelstündigen (bei Amylaceen) und in halbstündigen (bei Fleischkost) Zwischenräumen so lange fort, bis sie nichts mehr ergaben und die daran sich anschliessende Magenausspülung bewies, dass der Magen leer, die Magenverdauung also beendet sei.

Von dem exprimierten Inhalte wurden die Säurereaktionen gemacht sowie die Gesamtmenge der vorhandenen Salzsäure bestimmt.

Diese Versuche wurden nun in der hier angegebenen Weise so fortgesetzt, dass ich nach jedem Probefrühstück resp. nach jeder Probemahlzeit eine grössere Dosis von der Substanz nahm um durch Vergleich der auf diesem Wege gewonnenen Ergebnissen mit den unter normalen Verhältnissen aufgezeichneten Beobachtungen eventuell Rückschlüsse auf die therapeutische Verwendbarkeit der Substanz schliessen zu können.

Die so gefundenen Resultate sind folgende:

Probeversuch über die Dauer der gewöhnlichen Verdauung von 250 ccm Thee und ungefähr 50 gr Weissbrot.

Zeit des Frühstückes 8 h 20'.

1. Expression: 9 h 20'. 1 St.

Inhalt mit kleinen Klümpchen durchsetzt, die sich noch deutlich als Brotteile erkennen lassen.

Lacmus positiv; Congo stark gebläut; Günzburg stark positiv. Gesamtacidität = 0,175 %.

2. Expession: 9 h 45'. 1 St. 25'.

Brotteilchen feiner zerteilt, doch immer noch reichlich vorhanden.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo stark positiv; Günzburg stark positiv. Gesamtacidität = 0,157 %.

3. Expression: 10 h 10'. 1 St. 50'.

Flüssigkeit dünnflüssig, grünlich verfärbt mit vereinzelten Klümpchen.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo positiv; Günzburg stark positiv. Gesamtacidität = 0,182 %.

4. Expression: 10 h 40'. 2 St. 20'.

Inhalt zäh schleimig, in dem keine festen Bestandteile mehr zu sehen sind.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo positiv; Günzburg schwächer, aber noch deutlich positiv. Gesamtacidität = 0,146 %.

5. Expression: 11 h 10'. 2 St. 50'.

Geringe Menge von zähem Schleim, der grünlich verfärbt ist.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo positiv. Günzburg sehr schwach. Gesamtacidität konnte wegen der geringen Flüssigkeitsmenge nicht bestimmt werden.

11 h 20'. 3 St. Magenausspülung ergab, dass Verdauung beendet ist.

Resultat: Dauer der gewöhnlichen Magenverdauung von Weissbrod 3 Stunden.

Doch, da mir die Verdauungszeit von drei Stunden eine zu lange schien, machte ich nochmals einen Probeversuch.

II. Versuch. 250 ccm Thee und 50 gr Weissbrot.

Zeit der Nahrungsaufnahme 7 h 35'.

1. Expression 8 h 35'. 1 St.

Sondeninhalt: Breiige Flüssigkeit in reichlicher Menge.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo stark positiv; Günzburg deutlich. Gesamtacidität = 0,195 %.

2. Expression: 8 h 55′. 1 St. 20′.

Sondeninhalt dünnflüssig mit Brotteilchen durchsetzt.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo stark positiv; Günzburg sehr stark. Gesamtacidität = 0,21 %.

3. Expression: 9 h 10′. 1 St. 35′.

Sondeninhalt: Grünlich verfärbt mit einzelnen wenigen Brotklümpchen.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo positiv; Günzburg deutlich. Gesamtacidität = 0,172 %.

4. Expression: 9 h 30′. 1 St. 55′.

Sondeninhalt: Zähschleimig, enthält keine Brotklümpchen.

Reaktionen: Lacmus schwach; Congo schwach; Günzburg sehr schwacher roter Ring. Gesamtacidität —.

5. Expression: 9 h 40′. 2 St. 5′.

Sondeninhalt: Etwas Schleim; Magenauspülung fördert nichts mehr zu Tage. Dauer der Magenverdauung: 2 Stunden.

Da sich in diesem Versuche gegenüber dem vorhergehenden eine Differenz von einer Stunde ergab, machte ich nochmals einen Probeversuch, der wiederum eine Verdauungszeit von zwei Stunden anzeigte, sodass also nun als Dauer der gewöhnlichen Magenverdauung bei Weissbrot zwei Stunden angenommen werden darf.

III. Versuch.

Derselbe Versuch bei Einnahme einer Dosis von 0,25 gr der Substanz sowie 250 ccm Thee und 56 gr Weissbrot.

Zeit der Nahrungsaufnahme 8 h 10′.

1. Expression: 9 h 20′. 1 St. 10′.

Sondeninhalt: Ziemlich reichliche Flüssigkeitsmenge durchsetzt mit grösseren lockeren Brotklümpchen.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo positiv; Günzburg stark positiv. Gesamtacidität = 0,1825 %.

2. Expression: 9 h 40′. 1 St. 30′.

Sondeninhalt: Mässig dünnflüssig, nur vereinzelte Speiseteilchen enthaltend.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo stark positiv; Günzburg sehr deutlich; Gesamtacidität = 0,195 %.

3. Expression: 10 h. 1 St. 50 M.

Sondeninhalt ergab eine ziemlich helle Flüssigkeit ohne jede Beimischung von Speiseresten.

Reaktionen: Congo positiv; Lacmus positiv; Günzburg undeutlich. Gesamtacidität = 0,13 %.

4. Expression: 10 h 15′. 2 St. 2′.

War erfolglos. Magenausspülung.

Resultat: 0,25 gr beeinflusst die Zeit der Magenverdauung in keiner Weise.

IV. Versuch.

Derselbe Versuch bei Einnahme von 0,5 gr der Substanz, 250 ccm Thee und 50 gr Weissbrot.

Zeit der Nahrungsaufnahme 7 h 5′.

1. Expression: 8 h 10′. 1 St. 5′.

Sondeninhalt: Eine ziemlich reichliche Menge von Flüssigkeit durchsetzt mit Brotklümpchen.

Reaktionen: Lacmus positiv, Congo stark positiv; Günzburg sehr stark. Gesamtacidität = 0,197 %.

2. Expression: 8 h 35′. 1 St. 30′.

Sondeninhalt: Mässig dünnflüssig, enthält wenig Speiserestchen.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo positiv; Günzburg deutlich. Gesamtacidität = 0,15 %.

3. Expression: 8 h 55′. 1 St. 50′.

Sondeninhalt: Zähflüssig, sehr schleimig, Brotteilchen sind nicht mehr zu sehen.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo positiv; Günzburg zweifelhaft. Gesamtacidität konnte nicht bestimmt werden.

4. Expression: 9 h 5′. 2 St.

Sondeninhalt ergibt nur etwas Schleim.

Reaktionen: Lacmus-Congo schwach positiv; Günzburg negativ.

Magenausspülung beweist, dass der Magen leer ist.

Resultat: 0,5 gr hat keinen Einfluss auf die Dauer der Magenverdauung.

V. Versuch.

Der nämliche Versuch bei Einnahme von 1,0 gr der Substanz, 250 ccm Thee und 50 gr Weissbrot.

Zeit der Nahrungsaufnahme 9 h.

1. Expression: 10 h. 1 St.

Dicker Brei mit vielen festen Bestandteilen.

Reaktionen: Lacmus-Congo stark; Günzburg stark. Gesamtacidität = 0,175 %.

2. Expression: 10 h 15′. 1 St. 15′.

Dünnflüssiger Brei mit zahlreichen Brotklümpchen.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo stark positiv; Günzburg sehr stark positiv. Gesamtacidität = 0,194 %.

3. Expression: 10 h 30′. 1 St. 30′.

Sondeninhalt dünnflüssig mit vereinzelten Brotteilchen durchmengt.

Reaktionen: Lacmus-Congo stark positiv; Günzburg sehr deutlich positiv. Gesamtacidität = 0,182 %.

4. Expression: 10 h 45′. 1 St. 45′.

Dünne Flüssigkeit mit Schleim und einigen wenigen festen Bestandteilen.

Reaktionen: Lacmus - Congo positiv; Günzburg schwach positiv. Gesamtacidität = 0,14 %.

5. Expression: 11 h. 2 St.

Sondeninhalt mässig dünnflüssig mit sehr wenigen Brotklümpchen durchmengt.

Reaktionen: Congo - Lacmus schwach positiv; Günzburg schwach positiv. Gesamtacidität = 0,143 %.

6. Expression: 11 h 15′. 2 St. 15′.

Sondeninhalt sehr schleimig mit ganz spärlichen Brotklümpchen.

Reaktionen: Lacmus schwach positiv; Congo ebenso; Günzburg zweifelhaft. Gesamtacidität = 0,125 %.

7. Expression: 11 h 30′ ergab nur etwas Schleim.

Resultat: 1,0 gr der Substanz hat die Dauer der Magenverdauung um eine halbe Stunde verlängert.

VI. Versuch.

Probeversuch über die Dauer der Magenverdauung von 250 gr Beefsteaks.

Zeit der Nahrungsaufnahme 8 h 30′.

1. Expression: 9 h 30′. 1 St.

Es konnte nur eine sehr geringe Menge Fleischstückchen exprimiert werden.

Reaktionen: Lacmus schwach positiv; Congo undeutlich; Günzburg negativ.

2. Epression: 10 h. 1 St. 30′.

Sondeninhalt gering, enthält grössere und kleinere Speiseteilchen.

Reaktionen: Lacmus deutlich positiv; Congo schwach positiv; Günzburg negativ.

3. Expression: 10 h 30′. 2 St.

Sondeninhalt dicker rotbrauner Speisebrei.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo deutlich positiv; Günzburg schwacher roter Farbenring.

4. Expression: 11 h. 2 St. 30′.

Sondeninhalt etwas flüssiger von rötlicher Farbe; eine ziemliche Menge von grösseren, aufgelockerten Fleischstückchen enthaltend.

Reaktionen: Lacmus deutlich positiv; Congo positiv; Günzburg sehr schwach positiv.

5. Expression: 11 h 30′. 3 St.

Sondeninhalt gering; rotbraun gefärbte Flüssigkeit mit Fleischklümpchen.

Reaktionen: Lacmus - Congo positiv; Günzburg schwach positiv.

6. Expression: 12 h. 3 St. 30′.

Sondeninhalt spärlich.

Reaktionen: Lacmus deutlich positiv; Congo schwach positiv; Günzburg positiv.

7. Expression: 12 h 30. 4 St.

Sondeninhalt dünnflüssiger, etwas schleimig, enthält kleine, lockere Fleischteilchen.

Reaktionen: Lacmus stark positiv; Congo deutlich positiv; Günzburg schwach positiv, aber gut erkennbar.

8. Expression: 1 h. $4^1/_2$ St.

Sondeninhalt: Ziemlich schleimige, rotgefärbte Flüssigkeit mit grossen Flocken durchsetzt. Mikroskopische Untersuchung lässt Fett, Detritus und quergestreifte Muskelfasern erkennen.

Reaktionen: Lacmus stark positiv; Congo deutlich; Günzburg ziemlich schwach positiv.

9. Expression: 1 h 30′. 5 St.

Sondeninhalt: Dünnflüssig, mit grösseren und kleineren Flocken, die unter dem Mikroskop als Muskelfasern erkannt werden.

Reaktionen: Lacmus-Congo stark positiv; Günzburg deutlich positiv.

10. Expression: 2 h. $5^1/_2$ St.

Sondeninhalt von sehr geringer Menge, in dem keine Fleischteilchen mehr enthalten sind. Im mikroskopischen Bilde kann man nur Fett und Detritus sehen.

11. Expression: 2 h 15. $5^3/_4$ St.

Sondeninhalt ergibt nur etwas Schleim.

Reaktionen: Lacmus-Congo positiv. Günzburg sehr schwach.

Dauer der Magenverdauung von 250 gr Beefsteack 5 Stunden 45 Minuten.

Dieser Probeversuch wurde nochmals wiederholt und als Zeit, in der die Magenverdauung beendet war, fünf Stunden gefunden, welche Ziffer für die folgenden Versuche als die normale angenommen wurde.

VII. Versuch.

Derselbe Versuch wird wiederholt bei Einnahme von 0,25 gr der Substanz und 250 gr gebratenen Beefsteaks.

Zeit der Nahrungsaufnahme 7 h.

1. Expression 8 h. 1 St.

Exprimieren war kaum möglich; es wurde nur äusserst wenig Masse erhalten.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo undeutlich; Günzburg negativ.

2. Expression 8 h. $1^1/_2$ St.

Exprimieren erfordert grosse Anstrengung.

Sondeninhalt dickbreiige rotbraune Masse, in der sich deutlich die einzelnen Fleischstückchen erkennen lassen.

Reaktionen: Lacmus schwach positiv; Congo zweifelhaft; Günzburg negativ.

3. Expression: 9 h. 2 St.

Sondeninhalt etwas flüssiger, aber immer stark von grösseren und kleineren Fleischstückchen durchmengt.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo schwache, positive Reaktion; Günzburg: zarter roter Ring.

4. Expression: 9 h 30′. $2^1/_2$ St.

Sondeninhalt: Ziemlich dünnflüssige, rotbraun gefärbte Menge, die mit grösseren und kleineren aufgelockerten Fleischfasern durchsetzt ist.

Reaktionen: Lacmus deutlich positiv; Congo positiv; Günzburg schwach positiv.

5. Expression: 10 h. 3 St.

Sondeninhalt: Schleimige rötliche Flüssigkeit, in der verschiedene grosse rotbraune Flocken enthalten sind; im mikroskopischen Bilde kann man viel Fett, Detritus und quergestreifte Fasern sehen.

Reaktionen: Lacmus stark positiv; Congo deutlich; Günzburg sehr deutlich.

6. Expression: 10 h 30′. $3^1/_2$ St.

Sondeninhalt: Rötliche mit Schleim und Fleischfasern durchsetzte Flüssigkeit.

Reaktionen: Lacmus-Congo stark positiv; Günzburg positiv.

7. Expression: 11 h. 4 St.

Sondeninhalt: Dünnflüssige, fleischfarbene Flüssigkeit mit kleinen leichten Flöckchen durchmengt, die unter dem Mikroskop noch deutlich Querstreifung erkennen lassen.

Reaktionen: Lacmus-Congo positiv; Günzburg sehr stark.

8. Expression: 11 h 30′. $4^1/_2$ St.

Sondeninhalt: Sehr schleimige, spärliche Flöckchen erkennbar. Mikroskop: Fett, Detritus.

9. Expression: 12 h. 5 St.

Sondeninhalt: Wenig, zäher Schleim.

Reaktionen: Lacmus-Congo deutlich positiv; Günzburg positiv.

Magenausspülung ergibt klare Flüssigkeit.

Resultat: 0,5 gr wirken weder verzögernd noch beschleunigend auf die Magenverdauung bei Fleischkost.

VIII. Versuch.

Versuch über die Magenverdauung von 250 gr Beefsteak bei Einnahme von 1 gr der Substanz.

Zeit der Nahrungsaufnahme 7 h 10′.

1. Expression 8 h 10′. 1 St.

Exprimieren nicht möglich.

Sondeninhalt: Geringe Menge von Flüssigkeit mit grösseren Fleischklümpchen vermischt.

Reaktionen: Lacmus schwach positiv; Congo undeutlich; Günzburg negativ.

2. Expression: 8 h 40′. $1^1/_2$ St.

Sondeninhalt sehr gering.

Reaktionen: Lacmus deutlich positiv; Congo sehr schwach positiv. Günzburg negativ.

3. Expression: 9 h 10′. 2 St.

Sondeninhalt: Dickbreiige, rot-braune Flüssigkeit.

Reaktionen: Lacmus - Congo positiv; Günzburg zweifelhaft.

4. Expression: 9 h 40′. $2^1/_2$ St.

Sondeninhalt: Rötlichbraune mit Schleim vermengte, dünnbreiige Flüssigkeit.

Reaktionen: Lacmus stark positiv; Congo deutlich; Günzburg kräftiger roter Farbenring.

5. Expression: 10 h 10′. 3 St.

Sondeninhalt: Dünnbreiige Flüssigkeit, die mit grösseren und kleineren aufgelockerten Fleischstückchen durchmengt ist.

Reaktionen: Lacmus-Congo-Günzburg positiv.

6. Expression: 10 h 40′. $3^1/_2$ St.

Sondeninhalt: Dünnflüssige, schleimige Flüssigkeit von rötlichbrauner Farbe mit vielen Flocken.

Reaktionen: Lacmus-Congo positiv; Günzburg stark positiv.

7. Expression: 11 h 10′. 4 St.

Sondeninhalt: Schleimige, fleischfarbene Flüssigkeit, die mit ganz vereinzelten zarten Flocken durchmengt ist. Die mikroskopische Untersuchung ergibt viel Fett, Detritus, einige wenige quergestreifte Faserzüge.

Reaktionen: Lacmus-Congo positiv; Günzburg sehr stark.

8. Expression: 11 h 40′. $4^1/_2$ St.

Sondeninhalt: Dünnflüssig mit Schleim und Spuren von einigen Flocken. Mikroskop: Fett: Detritus, keine quergestreiften Fasern mehr zu sehen.

Reaktionen: Wie vorher.

9. Expression: 12 h 10′. 5 St.

Sondeninhalt: Sehr gering, etwas zäher Schleim.

Reaktionen: Lacmus-Congo-Günzburg deutlich positiv.

10. Expression: 12 h 20′ 5 St. 10′.

Ergibt nichts mehr.

Dauer der Magenverdauung bei 1 gr der Substanz etwas über fünf Stunden.

IX. Versuch.

Derselbe Versuch wird wiederholt bei Einnahme von 1,5 gr der Substanz.

Zeit der Nahrungsaufnahme 7 h.

1. Expression: 8 h. 1 St.

Exprimieren nicht möglich.

Sondeninhalt: Etwas Schleim mit einigen Fleischklümpchen.

Reaktionen: Lacmus-Congo undeutlich. Günzburg negativ.

2. Expression: 8 h 30′. $1^1/_2$ St.

Sondeninhalt: Dicker, schleimiger Brei mit vielen Fleischpartikelchen.

Reaktionen: Lacmus schwach positiv; Congo negativ; Günzburg negativ.

3. Expression: 9 h. 2 St.

Sondeninhalt: Rotbraune, dickbreiige Flüssigkeit.

Reaktionen: Lacmus positiv; Congo schwach positiv; Günzburg undeutlich.

4. Expression: 9 h 30′. $2^1/_2$ St.

Sondeninhalt: Rötlich gefärbte, dünnbreiige Flüssigkeit, die ziemlich viel Schleim enthält.

Reaktionen: Lacmus stark positiv; Congo positiv; Günzburg schwach.

5. Expression: 10 h. 3 St.

Sondeninhalt: Dünnflüssige mit Schleim, grösseren und kleineren Fleischstücken vermengte Masse.

Reaktionen: Lacmus stark positiv; Congo positiv; Günzburg deutlich positiv.

6. Expression: 10 h 30′. $3^1/_2$ St.

Sondeninhalt: Fleischfarbene, schleimige Flüssigkeit, die mit aufgelockerten Fleischpartikelchen durchsetzt ist. Mikroskop: Fett, Detritus, quergestreifte Muskelfasern.

Reaktionen: Lacmus-Congo stark positiv; Günzburg sehr deutlich.

7. Expression: 11 h. 4 St.

Sondeninhalt: Schleimige, mit zarten Flocken durchmengte Flüssigkeit. Mikroskop: Fett, Detritus, einige wenige quergestreifte Muskelfasern.

Reaktionen: Lacmus-Congo-Günzburg positiv.

8. Expression: 11 h 30'. $4^1/_2$ St.

Sondeninhalt: Geringe Menge zähen Schleims, keine Speisereste mehr sichtbar. Mikroskop: Nur Fett und Detritus.

Reaktionen: Lacmus-Congo-Günzburg positiv.

Magenausspülung ergibt klare, helle Flüssigkeit.

Dauer der Magenverdauung bei 1,5 gr $4^1/_2$ Stunden.

Die Ergebnisse der aufgezeichneten Versuchsreihen liefern zur Genüge den Beweis, dass Phenylthiobiazolinsulfhydrat in Dosen bis zu 1,5 gr auf die Dauer der Magenverdauung weder einen verzögernden noch einen beschleunigenden Einfluss auszuüben imstande ist.

Die gefundenen Resultate waren bei allen Versuchen, abgesehen von einigen kleinen Schwankungen, fast immer die gleichen. Nur bei Versuch V und IX ergaben sich grössere Differenzen. Doch gerade diese beiden hier gefundenen entgegengesetzten Thatsachen beweisen nur zu deutlich, dass nicht Wirkungen der Substanz, sondern nur Zufälle diesen Unterschied bedingten.

IV. Versuche über das Verhalten gegen Mikroorganismen.

Die chemischen Eigenschaften von Phenylthiobiazolinsulfhydrat, sich bei Gegenwart von Alkali in die Komponenten Formaldehyd und Phenylthiocarbazinsäure zu spalten, mussten die Aufmerksamkeit des

Untersuchenden darauf lenken Versuche anzustellen, aus deren Ergebnissen eventuell ersehen werden konnte, ob dem Phenylthiobiazolinsulfhydrat etwa in gleicher Weise Eigenschaften zukommen, wie sie dem Formaldehyd eigen, nämlich antibakterielle.

Formaldehyd ist ja bekanntlich, wie die Arbeiten von Aronson (s. Berlin. klinische Wochenschrift 1872 No. 30); Trillat (s. Comptes rendus T. 114 p. 1278, T. 115, p. 1290); Berlioz und Stahl erwiesen (vgl. pharmaceut. Zeitschrift 1893 No. 22) ein der Bakterienbildung und dem Bakterienwachstum überaus feindlicher Körper. Nicht nur in den äusserst schwachen Lösungen (1 : 2000) zeigt es noch bakterientötende Kraft, sondern auch selbst die Dämpfe von sehr geringen Lösungen haben auf das Wachstum der Mikroorganismen einen verzögernden Einfluss.

In Berücksichtigung dieser Thatsachen ging ich nun an Untersuchungen, deren Resultate den Beweis erbringen sollten, ob die Substanz überhaupt bakterienfeindliche Eigenschaften besitzt, ferner in welchen Mengen sie dann noch auf die Entwicklung von Bakterien verhindernd, hemmend, beziehungsweise verzögernd einzuwirken vermag.

Zu diesem Zwecke machte ich zunächst einen Konservierungsversuch, indem ich von zwei an Gewicht gleichen Stücken rohen Fleisches eines mit der fein pulverisierten Substanz einrieb, während das andere unberührt blieb. Diese beiden Fleischstücke liess ich in offenen Schälchen im Zimmer stehen. Schon nach zwei Tagen entwickelte jenes Fleisch, das nicht mit der Substanz bestreut war, einen ziemlich üblen Geruch, der von Tag zu Tag an Intensität zunahm, während das andere Stückchen noch nach Wochen seinen normalen Geruch beibehalten hatte.

Dieser Versuch bestätigte also die Annahme, dass die Substanz in der That einen Fäulnis hemmenden

Einfluss und somit auch einen antibakteriellen Einfluss auszuüben imstande ist.

II. Versuch.

In offenen Bechergläsern wurden aufgestellt:

a) 20 ccm frischen Schweinebluts vermischt mit 0,2 gr der Substanz;

b) 20 ccm frischen Schweinebluts unvermischt.

Als ich dem Blute a die Substanz zusetzte, bildete sich nach kurzer Zeit in der obersten Schicht ein dunkler Ring, der sich allmählich nach unten verlor und die hellrote Farbe in eine tiefdunkle verwandelte. Diese Erscheinung findet vielleicht dadurch eine Erklärung, dass die Substanz — wie ja bereits am Eingange der Arbeit erwähnt wurde, als reducierendes Agens wirken kann, — den in den roten Blutkörperchen befindlichen Sauerstoff an sich zog, wodurch dann die Veränderung der Farbe verursacht wurde.

Doch ist auch möglich, dass der Farbenwechsel dadurch bedingt ist, dass Formaldehyd — die eine Komponente der Substanz, die in Alkali sich abspaltet, und Blut ist ja eine alkalische Flüssigkeit — frei wurde und so diese Erscheinung hervorrief. Andere Chemikalien wie Paraldehyd, Chloroform, Äther, Thymol etc. sind ja bekannt dafür, dass sie im Blute eine Farbenveränderung verursachen. (Vgl. Landois § 11 S. 23.)

Die fein pulverisierte Substanz wurde von dem Blute nur sehr langsam aufgenommen. Ein grosser Teil derselben blieb vielmehr oben auf dem Blute liegen und hüllte dasselbe gleichsam mit einer gelben Decke ein. Die hellrote Farbe des Blutes b) blieb länger bestehen. Erst nach Verlauf von einigen Stunden war auch hier eine dunklere Farbe eingetreten. Am anderen Morgen strömte von dem Becherglas, in dem Blut b)

sich befand, schon ein übler Geruch aus, während Blut a) normal roch. Am Abend desselben Tages aber entwickelte Blut b) einen geradezu abscheulichen Gestank. Geruch von Blut a) blieb über eine Woche unverändert.

Die mikroskopische Untersuchung der beiden Blute am zweiten Tage ergab folgenden Befund:

Im Präparat von Blut b) konnte man eine unzählige Menge von Stäbchenbakterien wahrnehmen, die lebhafte Einzelbewegungen ausführten. Wohl waren in dem mit der Substanz vermengten Blut auch einige wenige Stäbchenbakterien zu finden, aber dieselben führten keine Bewegungen mehr aus, waren also abgestorben. Dieser Befund war insofern von Interesse, weil er in auffallender Weise die Wirkung der Substanz illustriert: In den beiden Blutpräparaten sind Bakterien gefunden worden, doch in dem einem Blute waren sie unschädlich gemacht worden durch die Substanz, die hiedurch einen auf das Wachstum von Mikroorganismen hemmenden Einfluss bewiesen hatte. Nachträglich muss noch bemerkt werden, dass bei Blut a) keine Gerinnung eintrat, obgleich es nicht defibriniert war. Bei Blut b) hatte sich schon nach Verlauf einiger Stunden der Blutkuchen gebildet.

Nach diesem Ergebnis war es nun von Wichtigkeit zu erfahren, in welch kleinsten Mengen Phenylthiobiazolinsulfhydrat eine antiseptische Wirkung zu leisten und wie lange Zeit es einen Fäulnisprozess zu verhindern vermag.

III. Versuch.

Vier Bechergläser a, b, c, d, füllte ich mit je 20 ccm frischen Schweinebluts und mischte

a) 0,1 gr;
b) 0,05 gr;
c) 0,02 gr der Substanz bei;
d) blieb zur Kontrolle rein.

Von dem Blute aus diesen vier Gläsern, die natürlich wiederum offen im Zimmer stehen blieben, machte ich nun täglich mikroskopische Präparate, um mit Hülfe derselben genau beobachten zu können, in welchem Verhältnis die Entwicklung der Bakterien in den verschiedenen Gläsern vor sich gehe. Zur Mikroskopierung der mit einer schwachen Fuchsinlösung gefärbten Präparate benutzte ich die Öl-Immersion. Erwähnt sei noch, dass das Blut, das hiebei Verwendung fand, bei Beginn des Versuches, wie die mikroskopische Untersuchung ergab, bakterienfrei war.

Diese Untersuchungen lieferten folgendes:

Blut in Glas a nach einem Tage: Geruch normal; Bakterien konnten weder im ungefärbten noch gefärbten Präparate gefunden werden.

Nach zwei Tagen: Geruch normal; mikroskopischer Befund unverändert.

Nach drei Tagen: Geruch normal; Mikroskop: Im ungefärbten Präparate wurden keine Bakterien gesehen, während im gefärbten ganz vereinzelte Stäbchenbakterien vorhanden waren.

Nach vier Tagen: Geruch normal; Mikroskop: Im ungefärbten Präparate nichts, doch im gefärbten ist eine Zunahme von Bakterien zu konstatieren.

Nach fünf Tagen: Geruch normal; Mikroskop: Im ungefärbten Präparate konnten zum erstenmale Bakterien erkannt werden.

Blut in Glas b (0,05 gr) nach einem Tage: Geruch normal; Mikroskop: Im ungefärbten Präparate konnte nichts entdeckt werden, ebenso im gefärbten.

Nach zwei Tagen: Geruch normal; Mikroskop: Im ungefärbten Präparate nichts, dagegen im gefärbten eine kleine Anzahl von Stäbchenbakterien und Kokken.

Nach drei Tagen: Geruch normal; Mikroskop: Im ungefärbten Präparate wurden Bakterien gesehen, im gefärbten ist eine Zunahme zu konstatieren.

Nach vier Tagen: Geruch normal; Mikroskop: Grosse Menge von Bakterien und Kokken.

Blut in Glas c (0,02 gr) nach einem Tage: Geruch normal; Mikroskop: im ungefärbten Praparate nichts, dagegen im gefärbten Stäbchenbakterien und Kokken in ziemlicher Menge.

Nach zwei Tagen: Geruch normal; Mikroskop: Im ungefärbten Präparate wurde eine ziemliche Menge von Bakterien gesehen.

Nach drei Tagen: Geruch zweifelhaft; Mikroskop: Bedeutendes Wachstum von Bakterien zu konstatieren.

Nach vier Tagen: Geruch foetid; Mikroskop: Eine grosse Menge von Zooglaeahaufen, Diplokokken etc.

Blut in Glas d nach einem Tage: Geruch stark übelriechend. Mikroskop: Im ungefärbten Präparate wurden hier eine unzähliche Anzahl von Bakterien gesehen.

Nach zwei Tagen: Geruch sehr stark übelriechend. Mikroskop: Zooglaeahaufen, Kokken, Diplokokken in ungeheuer grosser Menge.

Resultat: Bei 0,1 gr wurden erst nach fünf Tagen Bakterien im ungefärbten Präparate gefunden, während bei 0,05 gr schon nach drei Tagen, bei 0,02 schon nach zwei Tage solche gesehen wurden.

V. Versuche über das Verhalten gegen Bacillen.

Da bekanntlich von allen Bakterien der Milzbrandbacillus derjenige ist, der zu seiner Tötung der stärksten Desinficientien bedarf, gebrauchte ich in vorliegenden

Untersuchungen nur Milzbrandkulturen, weil eine eventuell gefundene Wirkung dann auch auf die anderen Bakterienarten übertragen werden darf.

Um zu sehen, ob die Substanz das Wachstum von Milzbrandbacillen zu verhindern imstande ist, machte ich zunächst einen groben Versuch, indem ich in drei Reagensgläser, gefüllt mit alkalischer Bouillonlösung, verschiedene Gewichtsmengen von Phenylthiobiazolinsulfhydrat brachte. Sodann wurden von einer auf Agar-Agar gezüchteten Reinkultur von Milzbrandbacillen, von deren Richtigkeit und Virulenz ich mich vorher durch Mikroskop und Kontrollexperiment überzeugt hatte, mittels eines ausgeglühten Platindrahtes Überimpfungen in die drei Reagensgläser vorgenommen. Dieselben wurden hierauf, um zu beobachten, ob eine Entwicklung vor sich gehe, 48 Stunden in den Brutofen gestellt.

Der Milzbrandbacillus zeigt im Gegensatz zu den anderen Bakterienarten wie Staphylococcus, Streptococcus etc. sein Wachstum nicht durch eine Trübung der Bouillon an, sondern durch einen Niederschlag. Aber nach Verlauf von 48 Stunden hatte sich in den Reagensröhrchen kein weisslicher, flockiger Niederschlag sedimentiert, es war also kein Wachstum eingetreten. Die mikroskopische Untersuchung der Inhalte der drei Reagensgläser bestätigte dies vollends; denn es konnten in keinem einzigen der Präparate Milzbrandbacillen gefunden werden. Doch damit das Resultat dieses Versuches und die Wirkung der Substanz vollständig klar und einwandsfrei zu Tage träte, legte ich zur Kontrolle aus dem Inhalte sämtlicher Gläser Kulturen auf Agar-Agar an. Ausserdem injicierte ich einem Kaninchen den ganzen Inhalt aus dem Reagensröhrchen, in welches die kleinste Menge der Substanz gebracht worden war und deshalb eine Virulenz der Bakterien noch am ehesten hätte möglich sein können, in die Haut des Rückens. Doch es ging weder eine Kultur auf der

Agar-Agar-Platte auf, obgleich sie längere Zeit im Brutofen stand, noch wurde das Befinden des Tieres durch irgend welche pathologische Erscheinungen gestört.

Um aber die bakterienfeindliche Eigenschaft der Substanz auch an anderen Experimenten beobachten zu können, stellte ich noch folgenden Versuch an:

Von Agar-Agar und Gelatine legte ich Nahrböden an. Bevor ich dieselben aber in die Schalen goss, vermischte ich sie mit je 0,01 der Substanz. Auf diese so gewonnenen Platten impfte ich von einer virulenten Milzbrandkultur über. Aber auch in diesem Falle war nach einem Zeitraum von einigen Tagen kein Wachstum eingetreten.

Resultat: Die Substanz verhindert das Wachstum von Milzbrandbacillen.

Nun lag es nahe Untersuchungen anzustellen, aus denen ersehen werden konnte, bei welch kleinsten Mengen diese antibakterielle Wirkung noch deutlich zu Tage tritt und bei welchen Mengen ein Wachstum zwar nicht verhindert, aber doch verzögert werden kann.

Zu diesem Zwecke brachte ich in drei mit alkalischer Bouillonlösung gefüllte Reagensgläser 0,2, 0,085 und 0,01 der Substanz.

Es war nun das Verhältnis festzustellen, in welchem die Substanz zur Flüssigkeitsmenge in den drei Gläschen stand.

Da es in Hinsicht auf die Sterilität der Bouillon nicht thunlich schien, behufs Messung derselben sie öfters umzuschütten, verfuhr ich folgendermassen:

Mittels eines Papierstreifchens mass ich den Umfang der drei in Verwendung gekommenen Reagensgläser und wählte dann am Umfang gleiche aus, die ich hierauf bis auf gleiche Höhe wie die anderen mit Wasser auffüllte. Die Menge desselben wurde nun in einem graduierten Messungscylinder gemessen. Auf diese

Weise erhielt ich als Flüssigkeitsmenge in den drei Reagensröhrchen zufällig jedesmal 8,5 ccm, sodass also im ersten Glase das Verhältnis ungefähr 2,036 %, im zweiten 1 % und im dritten 0,117 % war.

In diese drei Lösungen wurden wiederum von einer Reinkultur von Milzbrandbacillen übergeimpft. Aber es zeigte sich in den Reagensröhrchen, die lange Zeit im Brutofen standen, weder der für die Entwicklung charakteristische Niederschlag, noch ging eine von den Kulturen auf, die auf Agar-Agar-Nahrböden angelegt wurden.

Resultat: Selbst in den Lösungen von 2,036 %, 1 %, 0,117 % besitzt Phenylthiobiazolinsulfhydrat noch deutlich antibakterielle Eigenschaften.

VI. Versuch über das Verhalten gegen die Sprosspilze.

Es wurden zwei Gährungssachrometerkölbchen aufgestellt, von denen das

I. mit einer 0,5 % Traubenzuckerlösung und etwas Hefe gefüllt war, um zu prüfen, ob die Hefe keimfähig ist.

Das II. mit 0,2 der Substanz
10 ccm Wasser,
10 ccm einer 1 % Traubenzuckerlösung und etwas Hefe.

Nachdem die zwei Kölbchen im Brutofen standen, war schon nach einer Stunde ein Teil der Substanz aus dem Gährungssacchrometer II infolge der Kohlensäureentwicklung herausgeworfen worden. Am anderen Tage war die ganze Substanz eliminiert und der Prozentgehalt der Traubenzuckerlösung an der Skala richtig ablesbar.

Aus dieser Thatsache wäre nun zu entnehmen, dass die Substanz die Alkoholgährung nicht hemme, also die Hefepilze (die Gährungserreger) nicht ausser Wirksamkeit zu setzen vermöge. Dieses Ergebnis wäre auch insofern noch merkwürdig, weil den anderen chemischen Verbindungen wie Carbol, Sublimat etc., denen eine desinficierende Kraft innewohnt auch eine die Gährung hemmende eigen ist. Doch dieser Misserfolg ist hier, wie ich annehmen darf, in der schlechten Löslichkeit der Substanz zu suchen; die Kohlensäureentwicklung begann schon früher als die Substanz in Lösung übergegangen war und somit konnte sie auch ihre Wirksamkeit nicht entfalten.

Gesamtergebnis.

Aus den hier niedergelegten Versuchen kann entnommen werden:

1. dass Phenylthiobiazolinsulfhydrat nicht von besonders giftiger Wirkung ist, da Dosen bis zu 2 Gramm ohne jedwede Schädigung vom menschlichen Organismus ertragen worden sind;
2. dass es in ebenso grossen Gaben auf die Magenverdauung von Amylaceen und Fleischkost weder einen beschleunigten noch verzögernden Einfluss auszuüben vermag;
3. dass es stark antibakterielle Eigenschaften besitzt, die noch in Lösungen von 0,1 % deutlich zu Tage treten.

Zum Schlusse obliegt mir noch die angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. F. Penzoldt, für die freundliche Unterstützung bei dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.